

PCT
 ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
 Oficina Internacional
 SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
 EN MATERIA DE PATENTES (PCT)



BEST AVAILABLE COPY

<p>(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : A61K 31/44, 9/50</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Número de publicación internacional: WO 96/23500</p> <p>(43) Fecha de publicación internacional: 8 de Agosto de 1996 (08.08.96)</p>
<p>(21) Solicitud internacional: PCT/ES96/00013</p> <p>(22) Fecha de la presentación internacional: 26 de Enero de 1996 (26.01.96)</p> <p>(30) Datos relativos a la prioridad: P 9500181 1 de Febrero de 1995 ES (01.02.95)</p> <p>(71) Solicitante: ESTEVE QUIMICA, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).</p> <p>(72) Inventores: BALLESTER RODES, Montserrat; Calle Marqués de Santa Ana, 14, E-08023 Barcelona (ES). VAN BOVEN, Marinus; Avenida 11 de setiembre, 22B, E-08391 Tiana (ES).</p> <p>(74) Mandatario: SUGRAÑES MOLINE, Pedro; Calle Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).</p>		<p>(81) Estados designados: AL, AM, AT, AT (Modelo de utilidad), AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, CZ (Modelo de utilidad), DE, DE (Modelo de utilidad), DK, DK (Modelo de utilidad), EE, EE (Modelo de utilidad), FI, FI (Modelo de utilidad), GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Modelo de utilidad), TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, Patente ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Patente euroasiática (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i> <i>Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben tales modificaciones.</i></p>
<p>(54) Title: NEW STABLE GANELIC FORMULATIONS CONTAINING AN ACID-LABILE BENZIMIDAZOL COMPOUND, AND PRODUCTION PROCESS</p> <p>(54) Título: NUEVAS FORMULACIONES GALENICAS ESTABLES CONTENIENDO UN COMPUESTO DE BENCIMIDAZOL ACIDO-LABIL, Y SU PROCESO DE OBTENCION</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-top: 10px;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>New stable galenic formulations containing an acid-labile benzimidazol compound, and production process. Said formulations comprise a neutral nucleus on which is applied a layer containing the active ingredient and comprised of the benzimidazol compound having the general formula (I), a water-soluble polymer and non-alkaline reaction vehicles, and on which is applied a second isolating layer which comprises a water-soluble polymer, a pigment and talcum, and a last enteric layer which contains a polymer, a plastifier and talcum.</p> <p>(57) Resumen</p> <p>Nuevas formulaciones galénicas estables conteniendo un compuesto de bencimidazol ácido-lábil, y su proceso de obtención. Dichas formulaciones comprenden un núcleo neutro sobre el que se aplica una capa con el ingrediente activo constituida por el compuesto de bencimidazol de la fórmula (I), un polímero soluble en agua y excipientes de reacción no alcalina, sobre la que se aplica una segunda capa aislante que comprende un polímero soluble en agua, un pigmento y talco, y una última capa entérica que contiene un polímero, un plastificante y talco.</p>		

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AM	Armenia	GB	Reino Unido	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MX	México
AU	Australia	GN	Guinea	NE	Níger
BB	Barbados	GR	Grecia	NL	Países Bajos
BE	Bélgica	HU	Hungría	NO	Noruega
BF	Burkina Faso	IE	Irlanda	NZ	Nueva Zelanda
BG	Bulgaria	IT	Italia	PL	Polonia
BJ	Benín	JP	Japón	PT	Portugal
BR	Brasil	KE	Kenya	RO	Rumania
BY	Belarús	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
CA	Canadá	KP	República Popular Democrática de Corea	SD	Sudán
CF	República Centroafricana	KR	República de Corea	SE	Suecia
CG	Congo	KZ	Kazajistán	SG	Singapur
CH	Suiza	LI	Liechtenstein	SI	Eslovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Eslovaquia
CM	Camerún	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LT	Lituania	SZ	Swazilandia
CS	Checoslovaquia	LU	Luxemburgo	TD	Chad
CZ	República Checa	LV	Letonia	TC	Togo
DE	Alemania	MC	Mónaco	TJ	Tayikistán
DK	Dinamarca	MD	República de Moldavia	TT	Trinidad y Tabago
EE	Estonia	MG	Madagascar	UA	Ucrania
ES	España	ML	Mali	UG	Uganda
FI	Finlandia	MN	Mongolia	US	Estados Unidos de América
FR	Francia	MR	Mauritania	UZ	Uzbekistán
GA	Gabón			VN	Viet Nam

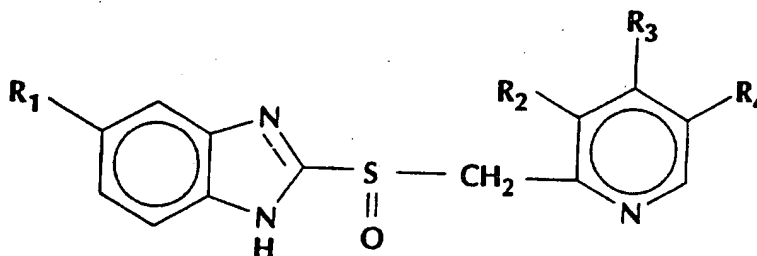
- 1 -

DESCRIPCION

"NUEVAS FORMULACIONES GALENICAS ESTABLES CONTENIENDO UN
COMPUESTO DE BENCIMIDAZOL ACIDO-LABIL, Y SU PROCESO DE
OBTENCION

Campo técnico

La presente invención está relacionada con unos
nuevos preparados farmacéuticos para administración oral
que contienen un derivado de 2[(2-piridil)metilsulfi-
nil]-bencimidazol (de aquí en adelante denominado
"compuesto de bencimidazol") de fórmula I:



donde R₁ es hidrógeno, metoxi o difluorometoxi, R₂ es
metil o metoxi, R₃ es metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-
metoxipropoxi, R₄ es hidrógeno o metil.

La invención también está relacionada con un método
para la fabricación de los mencionados preparados, y las
formas de administración a pacientes con enfermedades
gastrointestinales.

Estado de la técnica

Los referidos compuestos de bencimidazol son
medicamentos muy eficaces para el tratamiento de úlceras
gástricas y duodenales, reflujo gastroesofágico, esofa-
gitis erosiva severa, y en la erradicación del H-pylori.
Sin embargo, es bien conocido que estos compuestos son

- 2 -

poco estables. En estado sólido son sensibles al calor, a la humedad y a la luz, y en solución o suspensión acuosa la estabilidad disminuye al disminuir el pH. La degradación de estos compuestos viene catalizada por compuestos de reacción ácida.

Los preparados farmacéuticos que contienen compuestos ácido-lábiles deben ser subrecubiertos para evitar una reacción entre el ingrediente activo y el recubrimiento entérico ácido externo. Tal reacción, de tener lugar, ocasionaría la degradación, desestabilización y consecuentemente alteración del color del ingrediente activo.

Del estado de la técnica es bien conocido el uso de una capa como barrera para proteger el producto farmacéutico de la degradación ocasionada por un recubrimiento entérico. Sin embargo, no es posible utilizar recubrimientos entéricos convencionales de forma convencional para compuestos de bencimidazol lábiles en medio ácido, debido a que tiene lugar una descomposición y las preparaciones sufren alteración del color y pierden en contenido de ingrediente activo con el tiempo. Según el estado de la técnica tales problemas de estabilidad se resuelven parcialmente incluyendo una sal alcalina del compuesto bencimidazólico o incorporando un compuesto de reacción alcalina en la preparación entéricamente recubierta (óxido, hidróxido o carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato, fosfato o citrato de aluminio, calcio, sodio o potasio, sustancia de material compuesto de aluminio/magnesio, lauril sulfato sódico, aminoácidos, N-metil-D-glucamina, etc.) tal y como se describe en las patentes US-A-4,786,505, US-A-5,232,706, EP-A-237200, EP-A-124495, el compuesto de reacción alcalina estando presente dentro o en la superficie del núcleo junto con el compuesto bencimidazólico. Algunos autores usan también el compuesto de reacción alcalina

- 3 -

en la composición de la segunda capa de aislamiento para asegurar la estabilidad de estas formas. Es importante destacar que la patente US-A-4,786,505, en su Ejemplo 1, Tabla 1 No.1, ilustra una formulación que no contiene
5 dicho compuesto alcalino, y en la Tabla 3 (No. 1-II) se muestra que esta formulación tiene mas bien poca estabilidad. Así, la asociación de una sustancia alcalina con la forma neutra del compuesto de bencimidazol se realiza para mejorar la estabilidad del compuesto activo,
10 especialmente para formas de dosificación orales, y se recomienda un recubrimiento entérico. Es decir, de acuerdo al estado de la técnica, la adición de una sustancia alcalina al preparado farmacéutico se precisa para garantizar la estabilidad del medicamento durante
15 el almacenamiento a largo plazo.

Descripción de la invención

De acuerdo a la presente invención, se obtienen preparaciones farmacéuticas sólidas de gran estabilidad
20 conteniendo un compuesto de bencimidazol de Fórmula I. Las nuevas formulaciones galénicas no contienen compuestos de reacción alcalina, por tanto, no está presente un compuesto alcalino dentro de los preparados entéricamente recubiertos. Sorprendentemente, las nuevas preparaciones
25 que se describen tienen una gran estabilidad durante el almacenaje en periodos largos de tiempo, muy superior a la de las formulaciones conocidas, evitándose la pérdida de color y riqueza, siendo por tanto más adecuadas para uso farmacéutico.

30

La nueva preparación se caracteriza por un núcleo esférico inerte, de azúcar y almidón, sobre el que se aplica una primera capa de recubrimiento que contiene una mezcla del compuesto bencimidazólico de Fórmula I
35 como ingrediente activo, un polímero inerte soluble en agua y excipientes de reacción no alcalina farmacéuticamente aceptables; una segunda capa aislante inerte

- 4 -

formada por polímeros solubles en agua y excipientes compatibles; y finalmente una tercera capa que consiste en un recubrimiento entérico. El núcleo, las condiciones de proceso y los excipientes han sido seleccionados a fin de obtener un eficaz recubrimiento, requerido en cada capa.

La nueva preparación obtenida es resistente a la disolución en medio ácido siendo estable durante el paso a través del jugo gástrico, y se disuelve rápidamente en un medio neutro o alcalino, condiciones de la parte proximal del intestino delgado. En efecto, la resistencia ácida, valorada según Farmacopea USA, demuestra que después de 2 horas la cantidad de bencimidazol permanece inalterada, y que cambiando el pH a 6,8, después de 30 minutos todo el bencimidazol se disuelve (analizado según Farmacopea USA).

El procedimiento para preparar las formulaciones de la presente invención se describe a continuación:

En un aparato de lecho fluído se recubren núcleos esféricos inertes (composición según Farmacopea USA) con una primera capa que contiene el compuesto de bencimidazol ácido-lábil, un polímero inerte soluble en agua como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, y talco. A continuación se recubre con una segunda capa que consiste en un polímero inerte soluble en agua como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, talco y un pigmento como dióxido de titanio. Finalmente se aplica una tercera capa, entérica, que consiste en un polímero resistente al jugo gástrico como el ácido metacrílico/ester metílico del ácido metacrílico copolimerizado, un plastificante como el citrato de trietilo o similar, y talco.

- 5 -

Las capas se aplican mediante técnicas de recubrimiento de lecho fluido convencionales usando soluciones acuosas o dispersiones.

- 5 Los ingredientes activos se pueden administrar en las mismas dosis y de acuerdo al mismo protocolo que las correspondientes formas ya comerciales.

- 10 Para administración oral, la dosis final puede administrarse en forma de cápsulas que contienen los pellets o pellets formulados como comprimidos.

- 15 La dosis en cuanto al compuesto de bencimidazol está entre 1 mg y 100 mg/kg/día, ajustado a las necesidades de cada paciente y durante el tiempo clínicamente indicado.

- La invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

20

Ejemplo 1

- En 3440 g de agua desionizada se dispersan 436 g de omeprazol (I; $R_1 = -OCH_3$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = -OCH_3$, $R_4 = CH_3$), 444 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 118 g de talco.

25

- En un aparato de lecho fluido se introducen 3010 g de núcleos inertes esféricos uniformes de azúcar y almidón (composición según Farmacopea USA), sobre los cuales se pulveriza la dispersión previamente obtenida. Después de pulverizar, y antes de aplicar la segunda capa, las esferas se secan.

30

- En 2365 g de agua desionizada, se dispersan 355 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 43 g de talco y 43 g de dióxido de titanio, y la resultante dispersión acuosa se pulveriza sobre las esferas obtenidas en la etapa anterior. Después de pulverizar, y antes de aplicar la

35

- 6 -

tercera capa de recubrimiento entérico, las esferas se secan.

En 1890 g de agua desionizada, se dispersan 1950 g de copolímero de ácido metacrílico de calidad descrita según Farmacopea USA -dispersión acuosa tipo C-, 98 g de citrato de trietilo y 98 g de talco, y la dispersión acuosa resultante se pulveriza sobre las esferas obtenidas en la etapa previa. Después de aplicar esta capa de recubrimiento entérico, las esferas (pellets) se secan.

Los pellets así obtenidos se almacenaron en bolsas cerradas de polietileno dentro de un frasco de cartón así como en frascos de vidrio cerrados, y se sometieron a las llamadas condiciones aceleradas, es decir, 40 °C y 75% de humedad relativa. Paralelamente, pellets extraídos de cápsulas de Prilosec® (marca comercial de Merck/Astra) fueron envasados en idénticos recipientes y sometidos a las mismas condiciones. Los resultados del test en condiciones aceleradas se resumen en las tablas 1, 2 y 3, demostrando una superior estabilidad de los nuevos pellets frente a los productos autorizados disponibles en el mercado.

25

30

35

- 7 -

TABLA 1

COLOR DE LOS PELLETS

		INICIAL	1 MES	3 MESES
5	Pellets (I) - Frasco de cartón	A	A	D
	Pellets (I) - Frasco de vidrio	A	A	B
10	Prilosec - Frasco de cartón	A	C	F
	Prilosec - Frasco de vidrio	A	A	E
	A : Blanco	C : marron pálido	E : marrón	
	B : Blanco rosado	D : marron claro	F : marrón oscuro	

15

TABLA 2

PUREZA DEL OMEPRAZOL *

		INICIAL	1 MES	3 MESES
	Pellets (I) - Frasco de cartón	99,5%	98,8%	52%
20	Pellets (I) - Frasco de vidrio	99,5%	98,7%	97,9%
	Prilosec - Frasco de cartón	96,1%	85,2%	1%
25	Prilosec - Frasco de vidrio	96,1%	96,2%	1%

* Analizado por HPLC, descrito en Pharmaeuropa, Vol. 4, nº 2, Junio 1992 y expresado en porcentaje de área directa.

- 8 -

TABLA 3

OMEPRAZOL RECUPERADO DESPUES DEL TEST DE
DISOLUCION SEGUN FARMACOEPA USA

		1 MES	3 MESES
5	Pellets (I) - Frasco de cartón	96,8%	9,2%
	Pellets (I) - Frasco de cristal	99,9%	73,8%
10	Prilosec - Frasco de cartón	21,3%	<< 1%
	Prilosec - Frasco de cristal	84,5%	<< 1%

15 Ejemplo 2

En 580 g de agua desionizada se dispersan 75 g de lansoprazol (I; $R_1=H$, $R_2=CH_3$, $R_3=2,2,2$ -trifluoroetoxi, $R_4=H$), 70 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 18,5 g de talco.

20

En un aparato de lecho fluido se intrucen 490 g de núcleos inertes esféricos uniformes de azúcar y almidón, sobre los que se pulveriza la dispersión anterior. El proceso de recubrimiento se realiza de la misma forma que en el ejemplo 1, pulverizando la segunda capa y la tercera de recubrimiento entérico. La composición de estas dos dispersiones es como sigue:

25

Segunda capa: 350 g de agua desionizada, 52 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 7 g de talco y 7 g de dióxido de titanio.

30

Capa de recubrimiento entérico: 280 g de agua desionizada, 290 g de copolímero de ácido metacrílico

- 9 -

según Farmacopea USA -suspensión acuosa tipo C-, 13 g de citrato de trietilo y 13 g de talco.

Los pellets obtenidos resultaron ser estables y
5 mostraron un perfil similar a los obtenidos en ejemplo 1.

Estudios biofarmacéuticos

El objeto del estudio era investigar la biodisponi-
10 bilidad y el perfil farmacocinético de la nueva formula-
ción farmacéutica de omeprazol en comparación con la
formulación standard en cápsulas (Prilosec®; 20 mg).

Cápsulas de gelatina dura fueron llenadas con la
15 nueva forma galénica de omeprazol, preparada de
acuerdo al ejemplo 1, en una cantidad equivalente a 20
mg de omeprazol.

El diseño experimental, realizado en un único
20 centro, fué un estudio abierto, randomizado, cruzado, en
24 voluntarios sanos, varones y hembras.

Los voluntarios llegaron a la unidad clínica a las
8 de la noche del día anterior a la administración del
25 fármaco, y permanecieron hospitalizados hasta 12 horas
después de tomar la medicación. Los individuos recibie-
ron una comida standard la noche pre-fármaco.

La medicación fué administrada con 200 ml de agua
30 del grifo tras ayuno (sólido y líquidos), al menos,
durante las 10 horas previas.

La concentración de omeprazol en plasma sanguíneo
fué analizada por un método validado de cromatografía
35 líquida de alta presión con detector de ultravioleta
(Informe Interno No. CPR 95-742). Las concentraciones
medias en plasma se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Concentraciones medias en plasma (ng/ml) después de la administración de dosis orales de 20 mg de la nueva formulación de omeprazol dadas como cápsulas vs. Prilosec® cápsulas.

	Tiempo (horas)	Nueva formulación	Prilosec®
	Línea base	0,0	0,0
10	0,5	16,4	6,3
	1,0	103,7	105,4
	1,5	161,8	191,9
	2,0	192,0	210,1
	2,5	165,4	168,4
15	3,0	132,7	119,8
	3,5	103,8	87,6
	4,0	81,4	63,5
	5,0	39,7	47,2
	6,0	14,9	22,0
20	7,0	8,1	9,5
	8,0	5,4	5,7
	12,0	0,0	2,3

Los resultados farmacocinéticos del omeprazol fueron comparables con los publicados en la literatura (Wilde MI, McTavish D. Omeprazole. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid related disorders. Drugs 1994, 48: 91-132). La media aritmética (SD) de las vidas media de eliminación del omeprazol después de administración oral de la formulación nueva y la de Prilosec®, fueron 0,9 (0,4) y 1,1 (0,7) h, respectivamente. La media aritmética (SD) de los valores T_{max} de omeprazol después de administración oral de la formulación nueva y la de Prilosec®, fueron 2,3 (1,0) y 2,0 (1,1) h, respectivamente. Los correspon-

- 11 -

dientes valores para la media geométrica de la concentración máxima plasmática C_{\max} fueron 249 (197) y 241 (174) ng/ml, y la $AUC_{0-\infty}$ fueron de 434 (440) y 486 (436) ng h/ml, respectivamente.

5

La relación de las medias geométricas (nueva/Prilosec®) de C_{\max} y AUC fueron 1,03 en ambos casos, y los intervalos de confianza (CI) del 90% para estas relaciones se hallaban completamente dentro del intervalo 0,80 - 1,25. De acuerdo a las directivas de la CPMP para los estudios de bioequivalencia, se acepta la bioequivalencia de las formulaciones (nueva formulación y Prilosec®) (Referencias: CPMP Working Party on the Efficacy of Medicinal Products 1991. Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence; Schulz HU, Steinijans VW. Striving for standards in bioequivalence assessment: A review; Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1992, 30 (suppl.1): S1-S6).

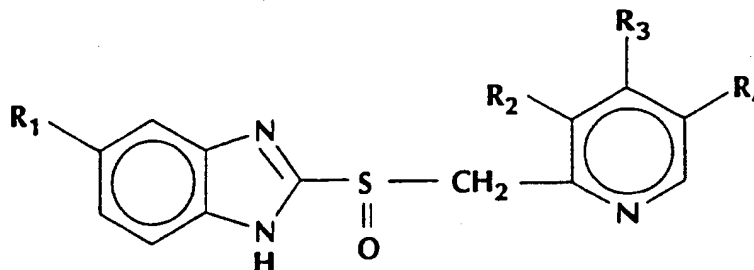
20

Así, mediante la preparación de cápsulas de omeprazol de acuerdo a la presente invención, se obtiene una preparación con la misma biodisponibilidad que las cápsulas de Prilosec® que contienen la misma cantidad de compuesto activo micronizado.

25

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica oral estable que contiene un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, de fórmula I:



- donde R₁ es hidrógeno, metoxi o difluorometoxi, R₂ es metil o metoxi, R₃ es metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-metoxipropoxi, R₄ es hidrógeno o metil, que comprende:
- (a) un núcleo inerte recubierto por el compuesto de bencimidazol mezclado con un polímero inerte soluble en agua y excipientes de reacción no alcalina, farmacéuticamente aceptables;
- (b) un recubrimiento inerte dispuesto sobre el núcleo recubierto, formado por un polímero soluble en agua y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
- (c) una capa exterior dispuesta sobre el anterior recubrimiento que consiste en un recubrimiento entérico.
2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero soluble en agua comprende hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

- 13 -

3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1,
en la que el recubrimiento entérico comprende un
polímero gástrico-resistente como el ácido metacrílico/ester metílico de ácido metacrílico copolimerizado,
5 un plastificante como el citrato de trietilo, y
excipientes farmacéuticamente aceptables.
4. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica oral estable conteniendo un compuesto de bencimidazol lábil en medio ácido, de
10 fórmula I, como ingrediente activo, caracterizado porque se recubre un núcleo inerte con una capa que contiene el bencimidazol ácido-lábil mezclado con un polímero inerte soluble en agua de hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y excipientes
15 farmacéuticamente aceptables de reacción no alcalina, que a su vez se recubre con una capa inerte formada por polímeros solubles en agua también de hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa y otros
20 excipientes farmacéuticamente aceptables, y finalmente recubierto por una capa entérica que comprende un polímero resistente al jugo gástrico como el ácido metacrílico/ester metílico de ácido metacrílico copolimerizado, un plastificante como el citrato de
25 trietilo, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. Formulación galénica en forma de cápsulas o tabletas que contiene una formulación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 96/00013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6 A61K 31/44 A61K 9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0519365 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK) 23.12.92 see claims 1-3 see examples 1,2 see column 3, line 4 - line 9	1-5
X	EP 0519144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADELERI SANAYI) 23.12.92 see claims 1-5 see page2, line 39 - line 58 see page 3, line 1 - line 26	1,2,5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 1996 (21.05.96)

Date of mailing of the international search report

31 May 1996 (31.05.96)

Name and mailing address of the ISA/

OEPM

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 96/ 00013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 519365 A	23.12.92	AU 1974692 B BG 98286 A CA 2109697 A CN 1067809 A CZ 9302764 A DE 4219390 A WO 9222284 A EP 0589981 A JP 6508118 T NO 934648 A NZ 243147 A SZ 128793	12.01.93 15.08.94 23.12.92 13.01.93 13.07.94 24.12.92 23.12.92 06.04.94 14.09.94 16.12.93 21.12.95 08.06.94
EP 519144 A	23.12.92	NONE	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES 96/00013

A. CLASIFICACION DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP6 A61K 31/44 A61K 9/50

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP6 A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados, con indicación, si procede, de los pasajes relevantes	Nº de las reivindicaciones a que se refieren
X	EP 0519365 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK) 23.12.92 Ver reivindicaciones 1-3 Ver ejemplos 1,2 Ver columna 3, línea 4 - línea 9	1-5
X	EP 0519144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADELERI SANAYI) 23.12.92 Ver reivindicaciones 1-5 Ver página 2, línea 39 - línea 58 Ver página 3, línea 1 - línea 26	1,2,5

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familia de patentes se indican en anexo

Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" documento anterior publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"I" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"F" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante: La invención reivindicada no puede considerarse nueva ni que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante: La invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

21 Mayo 1996 (21.05.96)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

31 MAYO 1996 (31.05.96)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OEPM

C/ PANAMA, 1, 28071 MADRID, ESPAÑA

nº de fax 34 1 3495304

Funcionario autorizado

Marta Ojanguren

nº de teléfono

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES/ 96/00013

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 519365 A	23.12.92	AU 1974692 B	12.01.93
		BG 98286 A	15.08.94
		CA 2109697 A	23.12.92
		CN 1067809 A	13.01.93
		CZ 9302764 A	13.07.94
		DE 4219390 A	24.12.92
		WO 9222284 A	23.12.92
		EP 0589981 A	06.04.94
		JP 6508118 T	14.09.94
		NO 934648 A	16.12.93
		NZ 243147 A	21.12.95
		SZ 128793	08.06.94
EP 519144 A	23.12.92	NINGUNO	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.